
Review : Penggunaan *Drosophila melanogaster* Sebagai Organisme Model Dalam Penemuan Obat

(Review : Application of *Drosophila melanogaster* as Model Organism in Drug Discovery)

Firzan Nainu

Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia, 90245

Article Info:

Received: 15 Maret 2018

in revised form: 25 Maret 2018

Accepted: 30 Maret 2018

Available Online: 30 Maret 2018

Keywords:

Fruit flies

Biomedical research

Human diseases

Drug discovery

ABSTRACT

Pre-clinical testing of new drug candidates using a suitable model organism is one of the mandatory phases in drug discovery process. However, with the increasing attention of the world community to the ethical issues raised by the use of traditional model organisms such as mice and rats, the existence of alternative model organisms is urgently required. For that purpose, fruit fly *Drosophila melanogaster* is one of the models to be reckoned with. In addition to its long history of use, this model organism is an insect behind the success of scientists in studying the pathogenesis of diseases ranging from various neuro degenerative diseases to metabolic syndromes related to obesity and diabetes mellitus. Therefore, it is not surprising that eight Nobel Prizes have been awarded to researchers who used *Drosophila* in their experimental systems. Successful genome mapping has shown that *Drosophila* has a genetic similarity of about 75% with humans. Reinforced with the availability of various disease models constructed through genetic manipulation (mutant/transgenic) or chemical induction, *Drosophila* is a very promising model organism to be used in biomedical research. With the availability of various disease models and *Drosophila melanogaster*-related information that are easy to access, the use of the fruit fly disease model in drug discovery process is one of the most important breakthroughs to consider. It is possible that in the future this tiny model will replace the traditional model animals used in pre-clinical testing of new drug candidates.

Corresponding Author:

Firzan Nainu

Fakultas Farmasi, Universitas

Hasanuddin

Makassar, 90245,

Indonesia

Phone: 0411-588556

Email: firzannainu@unhas.ac.id

Copyright © 2018 JFG-UNTAD

This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

How to cite (APA 6th Style):

Nainu, F. (2018). Penggunaan *Drosophila melanogaster* Sebagai Organisme Model Dalam Penemuan Obat. *Jurnal Farmasi Galenika : Galenika Journal of Pharmacy*, 4 (1), 50-67. doi:10.22487/j24428744.2018.v4.i1.9969

ABSTRAK

Uji pra-klinis kandidat obat baru menggunakan organisme model yang sesuai adalah salah satu fase yang wajib dilaksanakan dalam proses penemuan obat. Namun, seiring dengan meningkatnya perhatian masyarakat dunia terhadap etika penggunaan organisme model tradisional seperti mencit dan tikus, keberadaan organisme model alternatif pun sangat diperlukan. Untuk tujuan tersebut, lalat buah *Drosophila melanogaster* merupakan salah satu model yang patut diperhitungkan. Selain sejarah penggunaannya yang telah cukup lama, organisme model ini merupakan serangga di balik kesuksesan ilmuwan dalam mempelajari patogenesis penyakit mulai dari penyakit neurodegeneratif hingga sindrom metabolik terkait obesitas dan diabetes melitus. Oleh karena itu, tidaklah mengherankan jika delapan medali Nobel telah diberikan kepada para peneliti yang menggunakan *Drosophila* dalam eksperimen mereka. Pemetaan genom yang telah berhasil dilakukan menunjukkan bahwa *Drosophila* memiliki kemiripan genetik sekitar 75% dengan manusia. Ditunjang dengan ketersediaan berbagai model penyakit baik melalui manipulasi genetik (mutan/transgenik) maupun melalui induksi secara kimiawi, *Drosophila* merupakan organisme model yang sangat menjanjikan untuk digunakan dalam riset biomedik. Dengan tersedianya berbagai model penyakit dan informasi terkait *Drosophila melanogaster* yang mudah untuk diakses, penggunaan model penyakit berbasis lalat buah dalam proses penemuan obat merupakan salah satu terobosan yang layak untuk dipertimbangkan. Bukan tidak mungkin jika di kemudian hari model mungil ini akan menggantikan penggunaan hewan model tradisional dalam pengujian pra-klinik kandidat obat baru.

Kata Kunci : Lalat buah, Riset biomedik, Penyakit manusia, Penemuan obat

PENDAHULUAN

Dalam riset penemuan obat, penggunaan organisme model sebagai platform *in vivo* pada level pra-klinik untuk pengujian kandidat senyawa obat masih merupakan metode yang lazim digunakan (Breyer *et al.*, 2015; McGonigle & Ruggeri, 2014; Ruggeri *et al.*, 2014). Melalui penggunaan organisme model tersebut, penyelidikan mengenai mekanisme timbulnya suatu penyakit beserta pendekatan yang dapat digunakan untuk mengatasinya dapat dilakukan secara seksama (Breyer *et al.*, 2015; McGonigle & Ruggeri, 2014). Selain itu, organisme model juga sangat bermanfaat untuk memberikan gambaran umum mengenai mekanisme kerja kandidat obat beserta potensi toksisitas yang mungkin dapat terjadi sebelum obat diuji secara klinik pada manusia (McGonigle & Ruggeri, 2014; Vogel & Vogel, 2013).

Beberapa hewan yang umum digunakan dalam pengujian pra-klinik kandidat obat baru adalah mencit, tikus, marmut, kelinci, kucing, dan anjing (Vogel & Vogel, 2013; Zuberi & Lutz, 2016). Secara filogenetik, hewan-hewan tersebut memiliki kedekatan kekerabatan dengan manusia

dan karenanya dapat memberikan informasi yang cukup akurat mengenai patogenesis penyakit pada tingkat seluler maupun molekuler (Vogel & Vogel, 2013). Namun, seiring dengan meningkatnya kepedulian manusia terhadap kesejahteraan hewan uji (*animal welfare*) yang digunakan dan kesadaran akan konsep hak-hak binatang (*animal rights*), penggunaan hewan-hewan tersebut dalam riset pra-klinik telah mulai dibatasi (Giacomotto & Ségalat, 2010; Pandey & Nichols, 2011). Hal ini memberikan tekanan yang cukup besar kepada para peneliti untuk segera mencari organisme model alternatif yang dapat digunakan dalam riset penemuan obat.

Beberapa organisme model alternatif pun mulai diperkenalkan untuk digunakan dalam penyelidikan patogenesis penyakit. Salah satu yang terkenal adalah lalat buah *Drosophila melanogaster*. Organisme ini mulai digunakan secara luas dalam riset pemodelan beberapa jenis penyakit dan penemuan obat baru (Fernández-Hernández *et al.*, 2016; Pandey & Nichols, 2011; Strange, 2016; Ugur *et al.*, 2016). Dengan menggunakan organisme model ini, peneliti dapat melakukan skrining kandidat obat

secara paripurna pada satu hewan utuh (*whole animal*), yang tampaknya masih sulit dilakukan pada hewan-hewan model tradisional seperti mencit, tikus, dan lainnya (Giacomotto & Ségalat, 2010; Pandey & Nichols, 2011; Ugur *et al.*, 2016). Di dalam artikel ini, penggunaan *D. melanogaster* sebagai organisme model dalam riset penemuan obat akan didiskusikan. Tujuan dari penulisan artikel ini adalah untuk memberikan informasi terkait potensi penggunaan *D. melanogaster* sebagai organisme model untuk menyelidiki patogenesis beberapa penyakit meliputi neurodegeneratif, kanker, gangguan kardiovaskular, penyakit infeksi, dan gangguan sindrom metabolik seperti obesitas dan diabetes melitus dan aplikasinya dalam penemuan obat baru. Lebih lanjut, berdasarkan pengalaman selama dua tahun merintis riset menggunakan lalat buah *Drosophila melanogaster* di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, organisme model ini sangat berpotensi untuk digunakan oleh para peneliti di Indonesia karena memiliki kemiripan genetik yang cukup besar dengan manusia (sekitar 75 %), memberikan hasil yang cepat dan reproduktibel serta secara ekonomi tidak membebani peneliti.

MENGAPA MENGGUNAKAN LALAT BUAH *Drosophila melanogaster*?

Lalat buah *Drosophila melanogaster*, yang juga biasa dikenal dengan nama lalat cuka (*vinegar fly*), merupakan spesies serangga dalam ordo Diptera dan famili Drosophilidae. Lalat ini menjadi pusat perhatian setelah Thomas Hunt Morgan memperkenalkan penggunaannya sebagai organisme model dalam riset genetika pada awal tahun 1900-an (Markow, 2015). Hingga kini *D. melanogaster* telah diaplikasikan secara luas untuk menjelaskan berbagai fenomena biologis penting yang juga terdapat pada manusia, mulai dari peran apoptosis dan fagositosis dalam perkembangan dan imunitas (Meier *et al.*, 2000; Nainu *et al.*, 2017; Nainu *et al.*, 2015; Nonaka *et al.*, 2017), pengaruh nutrisi dalam pengaturan fungsi biologis dan umur individu (Rajan & Perrimon, 2013), hingga makna cacat genetik terhadap gangguan fenotip pada organisme (Mackay, 2010; Nakanishi *et al.*, 2011; Pandey & Nichols, 2011).

Drosophila melanogaster merupakan hewan tidak bertulang belakang (*invertebrate*) dengan ukuran tubuh sekitar 3 mm. Genom serangga famili

Drosophilidae ini berukuran sekitar 180 MB (megabasa) yang tersebar pada empat kromosom (Adams *et al.*, 2000). Dengan jumlah kromosom yang sedikit, *D. melanogaster* kemudian menjadi organisme pilihan untuk mempelajari mekanisme penyusunan gen pada kromosom, pengaturan aktivitas dan fungsi gen, serta pola mutasi pada organisme eukariotik sederhana (Pandey & Nichols, 2011; Ugur *et al.*, 2016; Wangler *et al.*, 2015). Walaupun memiliki genom yang sederhana, lalat buah *D. melanogaster* diperkirakan memiliki kemiripan genetik dengan manusia sebesar 75 % (Chien *et al.*, 2002; Pandey & Nichols, 2011; Reiter *et al.*, 2001). Hal inilah yang mendasari potensi penggunaan lalat buah *Drosophila melanogaster* sebagai organisme model dalam riset mekanisme penyakit dan penemuan obat.

Secara eksperimental, lalat buah memiliki beberapa keuntungan. Pertama, lalat buah sangat mudah dipelihara dan membutuhkan biaya yang relatif murah jika dibandingkan dengan organisme model seperti Zebrafish, mencit, dan tikus (Giacomotto & Ségalat, 2010; Pandey & Nichols, 2011; Strange, 2016). Hal ini sangat menguntungkan bagi para peneliti dengan jumlah dana yang terbatas. Kedua, lalat betina dapat menghasilkan 30-50 telur per hari dan tiap telur dapat berkembang menjadi lalat dewasa dalam waktu sekitar 10 hari, sangat berbeda dengan mencit yang hanya menghasilkan sejumlah kecil keturunan dalam waktu 3-4 bulan (Panchal & Tiwari, 2017). Dengan demikian, penggunaan *D. melanogaster* dapat memudahkan peneliti untuk memperoleh hasil eksperimen dengan populasi pengujian yang besar sesegera mungkin. Ketiga, *D. melanogaster* memiliki masa hidup yang singkat (sekitar 2-3 bulan) sehingga sangat cocok untuk digunakan dalam mempelajari beberapa proses biologis, seperti misalnya mekanisme penuaan (*aging*), yang sekiranya akan cukup sulit diamati pada hewan-hewan uji yang lain (Brandt & Vilcinskas, 2013; He & Jasper, 2014; Sun *et al.*, 2013). Keempat, penggunaan lalat buah *D. melanogaster* dalam penelitian tidak membutuhkan pengurusan kode etik (Panchal & Tiwari, 2017; Pandey & Nichols, 2011), sehingga sangat mengefisienkan waktu peneliti. Perbandingan lalat buah dengan hewan model lain seperti nematode transparan *Caenorhabditis elegans*, zebrafish *Danio rerio*, dan mencit *Mus musculus* dapat dilihat lebih detil pada Tabel 1 (Panchal & Tiwari, 2017).

Tabel 1. Karakteristik lalat buah *Drosophila melanogaster* dibandingkan dengan beberapa organisme model.

No.	Karakteristik	Lalat buah <i>Drosophila melanogaster</i>	Cacing gelang <i>Caenorhabditis elegans</i>	Zebrafish <i>Danio rerio</i>	Mencit <i>Mus musculus</i>
1.	Ukuran tubuh	3 mm	1 mm	40 mm	10 cm
2.	Ukuran genom	~ 180 MB	~ 100 MB	~ 1,4 GB	~ 2,6 GB
3.	Jumlah kromosom (2n)	8	12	50	40
4.	Jumlah gen	~ 13.600	~ 19.000	~ 25.000	~ 25.000
5.	Siklus hidup	~ 10 hari (pada 25°C)	~ 3,5 hari (pada 20°C)	~ 3 bulan	~ 3-4 bulan
6.	Masa hidup	90-120 hari	3-4 minggu	~ 3,5 tahun	~ 4 tahun
7.	Pertumbuhan embrio	Di luar tubuh	Di dalam tubuh	Di luar tubuh	Di dalam tubuh
8.	Kemampuan reproduksi	30-50 telur/hari	~ 300/tiga hari pada puncak reproduksi	~ 200/minggu	~ 5-6 ekor pada masa melahirkan
9.	Homologi dengan manusia	~ 75%	~ 65%	~ 70%	~ 99%
10.	Ketersediaan genotip mutan	++++	+++	+++	++
11.	Ketersediaan jenis transgenik	++++	++++	+	+
12.	Skrining <i>forward genetics</i>	++++	++++	+++	+
13.	Skrining <i>reverse genetics</i>	++++	+++	++	+
14.	Kode etik	Tidak membutuhkan	Tidak membutuhkan	Tidak membutuhkan	Membutuhkan

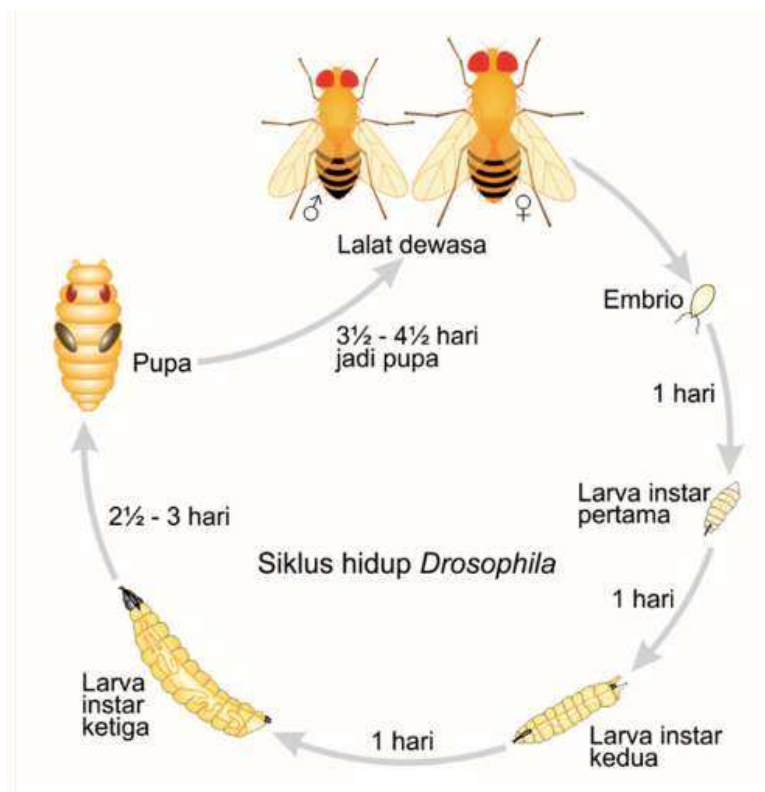
Dengan masa hidup sekitar 2-3 bulan, lalat buah *Drosophila melanogaster* memiliki usia yang relatif singkat jika dibandingkan dengan mencit, tikus, kelinci, bahkan manusia. Walaupun demikian, lalat buah turut merasakan berbagai fase kehidupan seperti yang lazim ditemukan pada hewan lainnya seperti fase embrio, fase remaja (larva), dan fase dewasa melalui sebuah proses yang disebut sebagai metamorfosis (Markow, 2015; Reaume & Sokolowski, 2006). Tentunya fase-fase tersebut dialami oleh *D. melanogaster* dalam rentang waktu yang tidak terlalu lama. Misalnya, embrio lalat buah dapat berkembang menjadi larva instar pertama (*1st instar larvae*) hanya dalam sehari lalu kemudian berkembang menjadi larva instar kedua (*2nd instar larvae*) dan ketiga (*3rd instar larvae*) berturut-turut dalam waktu satu dan dua hari. Pada akhirnya, larva instar ketiga akan berubah menjadi pupa dan setelah kurang lebih lima hari (pada suhu inkubasi

25°C), lalat dewasa akan keluar dari cangkang pupa (*pupal case*) untuk selanjutnya disebut sebagai lalat dewasa (Reaume & Sokolowski, 2006). Siklus hidup *D. melanogaster* dapat dilihat pada Gambar 1.

Lalat buah merupakan organisme model pionir dalam penemuan berbagai gen terkait fungsi-fungsi biologis yang penting bagi organisme eukariotik, termasuk manusia. Misalnya, penemuan gen *homeobox* yang berperan penting dalam kontrol genetik selama perkembangan embrio (Carroll, 1995; Pearson *et al.*, 2005), penemuan *dnc* sebagai gen pertama yang diindikasikan penting dalam proses pembelajaran (Dubnau & Tully, 1998), penemuan *period* sebagai gen pertama terkait irama sirkadian (Konopka & Benzer, 1971), dan penemuan gen *Tl* (beserta Toll) sebagai gen (dan jalur sinyal) terkait imunitas alamiah lalat buah (Lemaitre *et al.*, 1996) yang juga terdapat pada manusia (Medzhitov *et al.*,

1997). Melalui penggunaan berbagai metode genetika, gen-gen yang pertama kali ditemukan pada *Drosophila* kini telah ditemukan pula pada organisme lain, termasuk manusia. Hingga saat ini lima Nobel Prize telah diberikan kepada para peneliti dalam bidang *Physiology or Medicine* yang menggunakan organisme model *D. melanogaster* (Patel & Prokop, 2017).

melanogaster misalnya, kontruksi berbagai jenis lalat mutan maupun transgenik sangat dimungkinkan karena gen-gen lalat buah telah berhasil dipetakan seluruhnya (Adams *et al.*, 2000; Hales *et al.*, 2015; Li & Garza, 2004; Pandey & Nichols, 2011; Venken & Bellen, 2007). Hingga kini, berbagai jenis lalat mutan maupun lalat transgenik telah dihasilkan dan digunakan secara



Gambar 1. Siklus hidup lalat buah *Drosophila melanogaster*

PANGKALAN DATA DAN PUSAT INFORMASI TENTANG *Drosophila melanogaster*

Dalam penelitian, terutama yang berhubungan dengan penemuan senyawa obat dan penyelidikan mekanisme kerja obat baru, penggunaan organisme model dengan genotip mutan maupun transgenik sangat dibutuhkan (Bolon, 2004; Brad & Elizabeth, 2002; Snaith & Törnell, 2002). Mutan merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan kondisi genetik hewan uji yang telah mengalami mutasi sedangkan istilah transgenik digunakan untuk menjelaskan proses penyelipan informasi genetik hewan yang satu ke dalam nukleus hewan yang lain. Pada kasus *D.*

luas dalam penelitian (Venken & Bellen, 2007; Yamamoto *et al.*, 2014).

Drosophila melanogaster merupakan salah satu organisme model yang banyak digunakan dalam eksperimen skrining genetik menggunakan metode *forward genetics* ataupun *reverse genetics* (Hales *et al.*, 2015). *Forward genetics* merupakan metode yang digunakan untuk mengidentifikasi gen yang bertanggung jawab terhadap munculnya fenotip tertentu (Gibson & Muse, 2009). Misalnya, peneliti menemukan bahwa selain bermata merah (fenotip normal), *Drosophila melanogaster* dapat pula memiliki mata putih (fenotip yang ingin diteliti). Untuk mengetahui gen apa yang mempengaruhi perubahan warna mata *Drosophila*, peneliti dapat menggunakan metode *forward*

genetics. Sebaliknya, *reverse genetics* digunakan untuk menganalisis fenotip dari organisme setelah gangguan (dapat berupa mutasi) dilakukan pada gen tertentu yang telah diketahui identitasnya (Gibson & Muse, 2009). Contoh, seorang peneliti berhasil mengidentifikasi keberadaan gen X pada suatu organisme melalui proses sekuensing genom. Untuk mengetahui peran gen X, proses rekayasa genetika dilakukan untuk menginduksi mutasi pada gen tersebut dan fenotip organisme (dengan genotip X mutan) yang dihasilkan kemudian diperiksa.

Saat ini, beberapa pusat stok (*stock centers*) telah menyediakan berbagai genotip *D. melanogaster* (Wangler & Bellen, 2017). Untuk memesan genotip yang diinginkan, peneliti dapat langsung menghubungi pusat stok yang bersangkutan melalui telepon maupun email. Daftar pusat stok dapat dilihat pada Tabel 2.

Selain pusat stok, ada pula organisasi nirlaba para peneliti, seperti Drososhare di Eropa, yang

mendedikasikan dirinya untuk mendistribusikan *D. melanogaster* kepada para peneliti. Pengiriman *D. melanogaster* dapat dilakukan ke berbagai belahan dunia menggunakan paket pos biasa, paket pos tercatat, maupun paket khusus dengan lama pengiriman tergantung pada jenis paket yang digunakan.

Untuk menunjang penelitian menggunakan *D. melanogaster*, saat ini berbagai layanan *online* terpadu dan pangkalan data (*database*) yang mudah diakses telah tersedia secara gratis. Beberapa di antaranya dapat dilihat pada Tabel 3. Sejumlah besar artikel telah membahas pangkalan data internasional dan pusat informasi *D. melanogaster* secara detil (Marygold *et al.*, 2016; Matthews *et al.*, 2005; Panchal & Tiwari, 2017; Pandey & Nichols, 2011; Wangler & Bellen, 2017). Bagi para peneliti yang tertarik untuk mempelajari prosedur penggunaan layanan-layanan tersebut, dapat langsung merujuk pada literatur terkait.

Tabel 2. Daftar pusat stok (*stock centers*), pusat fasilitas riset, dan distributor organisme model *Drosophila* (termasuk *Drosophila melanogaster*) di berbagai tempat di dunia

No.	Nama pusat stok/distributor	Deskripsi	Jenis <i>Drosophila</i> yang tersedia
1.	Bloomington <i>Drosophila</i> Stock Center (BDSC)	Pusat stok <i>Drosophila</i> ini terdapat di U.S dan merupakan salah satu pusat stok terbesar di dunia. Saat ini BDSC dikelola oleh Indiana University kampus Bloomington (https://bdsc.indiana.edu/)	Wildtype, mutan, dan transgenik
2.	Kyoto Stock Center	Pusat stok <i>Drosophila</i> ini berlokasi di Jepang dan dikelola oleh Kyoto Institute of Technology (http://www.derc.kit.ac.jp/)	Wildtype, mutan, dan transgenik
3.	FlyORF	Pusat stok jenis transgenik dengan ciri <i>upstream activator sequence-open reading frame</i> (UAS-ORF) yang telah dikarakterisasi dengan baik. Sekitar 3.400 stok lalat terdiri dari sekitar 2.850 gen, yang dihasilkan dengan menggunakan metode integrasi ϕ C31, dikelola dalam pusat stok ini oleh University of Zurich, Swiss (http://flyorf.ch/index.php).	Transgenik
4.	National Institute of Genetics (NIG-FLY)	Pusat stok NIG-RNAi dan TriP untuk eksperimen RNA interference ini dikelola oleh NIG, Jepang (https://shigen.nig.ac.jp/fly/nigfly/).	Transgenik
5.	Ehime-Fly	Pusat stok <i>Drosophila</i> yang berlokasi di Ehime University, Jepang (https://kyotofly.kit.jp/cgi-bin/ehime/index.cgi).	Wildtype dari berbagai spesies <i>Drosophila</i>
6.	Tsinghua Fly Center	Pusat stok <i>Drosophila</i> transgenik untuk eksperimen RNA interference yang dikelola oleh Tsinghua University, Tiongkok (http://fly.redbox.cn/index.php?lang=en).	Transgenik
7.	Vienna <i>Drosophila</i> Research Center (VDRC)	Pusat stok <i>Drosophila</i> transgenik yang memiliki koleksi berbagai jenis GAL4 driver, jenis RNAi, dan Tagged FlyFos Transgene Ome Library. VDRC terletak di Vienna, Austria (http://stockcenter.vdrc.at/control/main).	Transgenik
8.	National Centre for Biological Sciences (NCBS)	Fasilitas riset <i>Drosophila</i> yang berlokasi di India dan dikelola oleh Tata Institute of Fundamental Research. Fasilitas ini memiliki servis editing genom menggunakan metode berbasis CRISPR-Cas9 (https://www.ncbs.res.in/research-facilities/drosophila).	Mutan dan transgenik
9.	Drososhare	Platform online untuk menyediakan dan meminta lalat dari/ke ilmuwan lain dalam mode <i>peer to peer</i> . Sinonim yang terdaftar di FlyBase digunakan selama proses permintaan stok lalat (https://drososhare.wordpress.com/).	Wildtype, mutan, dan transgenik
10.	KYORIN-Fly	Pusat stok jenis gahur murni/normal (<i>wild type</i>) dan mutan spesies <i>Drosophila</i> , terutama subkelompok spesies <i>Drosophila ananassae</i> , <i>D. auraria complex</i> , dan <i>D. hydei</i> . Dikelola oleh Kyorin University, Jepang (http://shigen.nig.ac.jp/fly/kyorin/).	Wildtype dan mutan berbagai spesies <i>Drosophila</i>
11.	<i>Drosophila</i> Genomics Resource Center (DGRC)	Merupakan pusat stok klon dan vektor DNA serta <i>cell line</i> untuk kultur sel yang berlokasi di U.S. DGRC dikelola oleh Indiana University (https://dgrc.bio.indiana.edu/Home).	Cell lines, vektor DNA

APLIKASI *Drosophila melanogaster* SEBAGAI ORGANISME MODEL PENYAKIT MANUSIA

Untuk memudahkan penelitian mengenai patofisiologi penyakit dan usaha pencarian obat baru, para peneliti berupaya mengkonstruksi penyakit-penyakit manusia pada berbagai organisme model termasuk *D. melanogaster* (Pandey & Nichols, 2011; Reiter, 2005; Ugur *et al.*, 2016). Walaupun memiliki tubuh yang sangat kecil dan memiliki fenotip yang tidak serupa dengan manusia, serangga ini telah banyak digunakan dalam berbagai jenis penelitian untuk mempelajari patogenesis penyakit-penyakit pada manusia (Ugur *et al.*, 2016). Ada banyak contoh dimana peneliti telah menggunakan *D. melanogaster* sebagai model. Melalui aplikasi tersebut, seperti yang akan dijelaskan dengan lebih detil di bawah ini, pengetahuan penting terkait mekanisme timbulnya berbagai penyakit manusia pada tingkat seluler maupun molekuler telah berhasil diperoleh (Wangler & Bellen, 2017; Wangler *et al.*, 2015). Kumpulan informasi tersebut tentunya sangat berharga untuk digunakan

dalam penemuan dan penelusuran mekanisme kerja kandidat obat baru.

1. *Drosophila melanogaster* sebagai model penyakit neurodegeneratif

Sejak diperkenalkan pada awal abad ke-20 oleh Thomas Hunt Morgan, lalat buah *D. melanogaster* telah menjadi salah satu organisme model pilihan untuk mempelajari anatomi dan fisiologi sistem saraf pada eukariotik, termasuk mamalia (Bellen *et al.*, 2010; Hales *et al.*, 2015; Reiter, 2005). Misalnya, mutasi pada gen *Notch* diidentifikasi pada tahun 1915 dan dilaporkan setahun kemudian sebagai mutasi yang menyebabkan malformasi sayap pada *Drosophila* (Bellen *et al.*, 2010). Penemuan ini membuka jalan bagi penemuan-penemuan berikutnya, termasuk *Delta* sebagai ligan *Notch*. Pada akhirnya jalur sinyal *Notch* (*Notch signaling pathway*) pada *D. melanogaster* pun terungkap dan jalur serupa ditemukan pada vertebrata, termasuk manusia (Bellen *et al.*, 2010).

Keuntungan menggunakan lalat buah adalah sel saraf (neuron) dapat dihilangkan seluruhnya (*complete ablation*) tanpa membunuh lalat yang bersangkutan. Selain itu, ketika ingin menggunakan jenis transgenik, gen-gen manusia

Tabel 3. Daftar pangkalan data (*databases*) dan pusat informasi *Drosophila melanogaster*

No.	Nama pangkalan data/pusat informasi	Deskripsi	Lokasi/alamat website
1.	FlyBase	Pusat data komprehensif untuk pencarian data genom, gen, jenis mutan, level ekspresi gen, dan anotasi gen <i>Drosophila</i> .	http://flybase.org/
2.	Japan <i>Drosophila</i> Database (JDD)	Pusat data yang dibuat oleh Japan <i>Drosophila</i> Database Preparation Group dan memuat informasi seputar genotip dan fenotip <i>Drosophila</i> , taksonomi, istilah anatomi, dan atlas proteome <i>Drosophila</i> .	http://www.drosophila.jp/jdd/index_en.html
3.	The Interactive Fly	Panduan <i>online</i> untuk proses perkembangan <i>Drosophila</i> dan evolusi metazoan.	http://www.sdbonline.org/sites/fly/aimain/1aahome.htm
4.	Fly Atlas	Fly Atlas adalah database ekspresi gen <i>Drosophila melanogaster</i> . Saat ini Fly Atlas 2 sudah resmi <i>online</i> dan merupakan database yang berisi hasil RNA-Seq (berbeda dengan FlyAtlas 1 yang didasarkan pada analisis data <i>microarray</i>).	http://flyatlas.gla.ac.uk/FlyAtlas2/index.html
5.	Manchester Fly Facility	Pusat informasi, fasilitas riset, dan pengembangan <i>public outreach</i> organisme model <i>Drosophila melanogaster</i> yang berlokasi di the University of Manchester (U.K).	http://www.flyfacility.manchester.ac.uk/
6.	Berkeley <i>Drosophila</i> Genome Project (BDGP)	BDGP merupakan konsorsium dari <i>Drosophila Genome Center</i> yang berlokasi di Berkeley, U.S. BDGP bertujuan untuk menyediakan data genom <i>Drosophila melanogaster</i> dalam format berkualitas tinggi.	http://www.fruitfly.org/
7.	BrainTrap	Pusat data berisi informasi mengenai ekspresi gen pada otak <i>Drosophila melanogaster</i> .	http://fruitfly.inf.ed.ac.uk/braintrap
8.	Transgenic RNAi Project (TRiP)	Pusat data dan pemesanan stok <i>Drosophila</i> RNAi transgenik yang berlokasi di Harvard Medical School, U.S	http://www.flymai.org/TRiP-TTR.html
9.	P[acman] Resources	Pusat informasi untuk teknik kloning dan rekombinasi menggunakan vektor P[acman]	http://www.pacmanfly.org/
10.	FlAnnotator	Pusat informasi yang berisi data ekspresi gen <i>Drosophila</i>	http://www.flannotator.org.uk/

terkait sistem saraf dapat diekspresikan hanya pada jaringan tertentu dengan menggunakan promoter spesifik (Pandey & Nichols, 2011; Reiter, 2005). Keuntungan lain yang dapat dirasakan ketika menggunakan *D. melanogaster* pada eksperimen skrining genetik maupun farmakologi adalah ketika ingin mengekspresikan protein tertentu pada *D. melanogaster*. Protein yang diekspresikan pada model serangga ini dapat diamati dengan lebih mudah jika dibandingkan dengan hewan mamalia yang lazim digunakan dalam laboratorium seperti mencit dan tikus. Pengamatan ekspresi gen target pada tubuh *D. melanogaster* dapat diamati dengan menggunakan mikroskop stereo fluoresensi ketika alat yang bersangkutan mengekspresikan jenis protein transgenik yang berpendar (berfluoresensi) seperti misalnya *green fluorescent protein* (GFP), *red fluorescent protein* (RFP), dan jenis lainnya. Selain itu, alat buah *Drosophila melanogaster* memiliki usia yang relatif singkat jika dibandingkan dengan mencit, tikus, kelinci, bahkan manusia sehingga sangat sesuai digunakan sebagai organisme model dalam mempelajari patogenesis penyakit neurodegeneratif dalam waktu yang lebih singkat (Pandey & Nichols, 2011).

Saat ini, para peneliti menggunakan *D. melanogaster* mutan yang kehilangan fungsi gen homolog (*loss of function*) ataupun *D. melanogaster* transgenik yang mengekspresikan gen manusia baik secara sistemik maupun secara khusus pada jaringan tertentu sebagai model penyakit manusia (Pandey & Nichols, 2011; Ugur *et al.*, 2016). Jenis-jenis alat buah hasil rekayasa genetika tersebut sangat bermanfaat dalam penelitian biomedik dewasa ini. Namun, perlu untuk diketahui bahwa tidak semua mutan *D. melanogaster* dapat bertahan hidup hingga dewasa dan kadang-kadang fenotip yang dihasilkan melalui mutasi gen homolog pada *Drosophila* tidak menyerupai fenotip yang dijumpai pada manusia ketika gen serupa termutasi (Reiter, 2005). Untuk itu, pengetahuan mengenai kekuatan dan kelemahan organisme model menjadi sangat penting untuk dimiliki oleh seorang peneliti sebelum memutuskan arah dan topik penelitian yang akan ia kerjakan (Pandey & Nichols, 2011; Reiter, 2005).

Drosophila melanogaster telah digunakan secara luas untuk mempelajari proses biokimia dan genetik yang terjadi pada organisme eukariotik,

termasuk pada sistem saraf (Bellen *et al.*, 2010; Hales *et al.*, 2015; Wangler *et al.*, 2015). Berlandaskan hal tersebut, *D. melanogaster* kini mulai digunakan untuk mempelajari beberapa penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer, Parkinson, Huntington, epilepsy, dan *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS) (Pandey & Nichols, 2011; Reiter, 2005; Wangler & Bellen, 2017; Yamamoto *et al.*, 2014). Dengan menggunakan organisme model, kita telah mengetahui bahwa kebanyakan penyakit neurodegeneratif yang disebabkan oleh hilangnya neuron-neuron spesifik secara progressif, misalnya penyakit Parkinson dan Alzheimer, berhubungan erat dengan pembentukan agregat protein toksik dalam lingkungan intrasel (Pandey & Nichols, 2011; Reiter, 2005). Selain itu, serupa dengan yang terjadi pada manusia, timbulnya penyakit neurodegeneratif pada alat buah umumnya sejalan dengan penambahan umur (Bonner & Boulianne, 2011).

2. *Drosophila melanogaster* sebagai model penyakit kanker

Lalat buah *D. melanogaster* telah berkontribusi besar bagi perkembangan ilmu pengetahuan termasuk dalam mempelajari mekanisme timbulnya kanker dan cara yang dapat digunakan untuk mengatasinya (Gonzalez, 2013; Sonoshita & Cagan, 2017). Sejumlah besar gen dan jalur sinyal terkait perkembangan tubuh manusia, yang jika diekspresikan tanpa pengaturan yang ketat dapat menimbulkan pertumbuhan abnormal yang disebut kanker, pertama kali ditemukan dan dikarakterisasi pada *D. melanogaster* (Gonzalez, 2013; Sonoshita & Cagan, 2017). Jalur sinyal Hedgehog dan Hippo adalah dua contoh di antaranya. Walaupun *Drosophila* memiliki anatomi dan fisiologi yang cukup berbeda dengan manusia, fakta menunjukkan bahwa proses tumorigenesis (pembentukan sel tumor) dapat terjadi pada alat buah maupun manusia ketika jalur-jalur sinyal tersebut mengalami gangguan. Hal ini merupakan indikasi kuat bahwa proses perkembangan sel tumor pada *Drosophila* serta jalur sinyal yang berpengaruh dalam proses tersebut memiliki kemiripan yang cukup besar dengan manusia (Brumby & Richardson, 2005; Gonzalez, 2013; Rieder & Larschan, 2014; Wangler *et al.*, 2015). Pada umumnya, kanker pada manusia dihasilkan dari pertumbuhan sel epitel yang tidak terkontrol

(Christofori & Semb, 1999). Menggunakan organisme model sederhana seperti *Drosophila*, para peneliti telah mulai mempelajari kanker yang timbul dari sel epitel (*epithelial cell-derived cancers*) (Brumby & Richardson, 2005; Pandey & Nichols, 2011). Selain itu, jalur sinyal Ras yang ditemukan pertama kalinya pada lalat buah (Olivier *et al.*, 1993; Simon *et al.*, 1991) saat ini telah diketahui berperan penting dalam proses perkembangan sel kanker pada manusia (Bier, 2005; Shaw & Cantley, 2006). Dengan demikian, peneliti dapat menggunakan lalat buah untuk mempelajari jalur-jalur sinyal yang ikut berpartisipasi dalam pembentukan sel-sel tumor.

Empat penanda utama kanker (*hallmarks of cancer*): pembelahan sel mandiri yang tidak terkendali, kurang/tidak sensitif terhadap sinyal-sinyal penghambat pertumbuhan sel, inaktivasi apoptosis, dan metastasis sel tumor melalui sirkulasi. Keempat penanda tersebut dapat dipelajari menggunakan *Drosophila* (Brumby & Richardson, 2005; Christofi & Apidianakis, 2013; Gonzalez, 2013). Mutan homozigot dari supresor tumor *scribble* (*scrib*), *disc large 1* (*dlg1*), dan *lethal (2) giant larvae* (*l(2)gl*) pada lalat buah memperlihatkan hampir semua penanda kanker, termasuk proses metastasis (Brumby & Richardson, 2005).

Bagian tubuh yang sering digunakan untuk mempelajari perkembangan sel tumor/kanker adalah mata (*compound eye*) *Drosophila* (Miles *et al.*, 2011; Rudrapatna *et al.*, 2012). Mata *Drosophila* normal tersusun dari sekitar 800 *ommatidia* heksagon, yang disebut *facets*, dan tampak seperti struktur “halus” (Kumar, 2012). Ketika kanker diekspresikan pada sel mata tersebut maka mata *Drosophila* akan memperlihatkan fenotip mata “kasar”. Fenotip inilah yang banyak digunakan oleh para peneliti untuk mempelajari patogenesis kanker dan melihat efektivitas pengobatan yang diberikan (Miles *et al.*, 2011; Pandey & Nichols, 2011; Rudrapatna *et al.*, 2012). Selain indikator berupa fenotip mata, beberapa peneliti juga menggunakan viabilitas larva dan pupa sebagai indikator supresi pertumbuhan tumor (Pandey & Nichols, 2011; Willoughby *et al.*, 2013). Pada model ini, pertumbuhan sel tumor bersifat invasif dan berujung pada kematian pupa. Dengan kata lain, *Drosophila* yang memiliki sel tumor akan mengalami kematian pada fase pupa dan gagal menjadi lalat dewasa. Pada pengujian dengan metode ini, sejumlah larva *Drosophila*

dengan genotip yang sesuai dimasukkan ke dalam sumuran pada sebuah *96-well plate* dan sel tumor divisualisasikan menggunakan GFP dengan menggunakan mikroskop fluoresensi. Selanjutnya, *Drosophila* diberikan perlakuan berupa senyawa kandidat anti kanker dan diinkubasi pada suhu dan kelembaban yang sesuai selama beberapa waktu. Efektivitas senyawa kandidat ditentukan berdasarkan dua hal: jumlah larva yang dapat bertahan hidup hingga melewati masa pupa dan intensitas fluoresensi GFP. Intensitas GFP berbanding lurus dengan laju pertumbuhan sel tumor. Semakin tinggi intensitas GFP, maka semakin tinggi pula laju pertumbuhan sel tumor dalam tubuh *Drosophila* (Pandey & Nichols, 2011; Reiter, 2005; Willoughby *et al.*, 2013).

Drosophila melanogaster merupakan organisme model yang sangat berpotensi untuk digunakan dalam menganalisis mekanisme timbulnya tumor sekaligus sebagai model uji yang ekonomis untuk digunakan dalam pencarian senyawa antikanker yang ampuh. Namun, seperti halnya organisme uji yang lain, lalat buah *D. melanogaster* pun memiliki keterbatasan. Tidak semua jenis kanker dapat dibuat menggunakan *Drosophila*. Untuk jenis-jenis kanker pada jaringan spesifik, seperti misalnya prostat dan payudara, *Drosophila* tidak dapat digunakan sebagai organisme model karena tidak memiliki organ serupa (Pandey & Nichols, 2011).

3. *Drosophila melanogaster* sebagai model penyakit infeksi

Seperti serangga pada umumnya, *Drosophila melanogaster* memiliki sistem imunitas alamiah namun tidak dilengkapi dengan sistem imun adaptif (J. A. Hoffmann, 2003). Sistem pertahanan tubuh alamiah (*innate immunity*) *Drosophila* memiliki kemiripan yang sangat besar dengan manusia (Buchon *et al.*, 2014; J. A. Hoffmann, 2003) sehingga organisme model ini telah digunakan untuk menyelidiki mekanisme pengaturan sistem imun manusia pada tingkat seluler dan molekuler. Lebih lanjut, penelitian menggunakan *Drosophila* telah memberikan pengetahuan mengenai kontrol genetik terhadap aktivitas protein-protein sistem imun atau pada saat proses pengenalan antigen dari patogen maupun benda asing lainnya (Buchon *et al.*, 2014; Imler, 2014).

Sistem imun *Drosophila* terbagi atas sistem imun seluler dan sistem imun humoral (Elrod-Erickson *et al.*; Royet *et al.*, 2003). Pada level seluler, *Drosophila* dilindungi oleh hemosit (*hemocytes*) yang dapat berupa plasmatisit (*plasmatocytes*), lamellosit (*lamellocytes*), maupun sel-sel kristal (*crystal cells*) (Lemaitre & Hoffmann, 2007; Parsons & Foley, 2016). Plasmatisit merupakan sel sferis dengan diameter sekitar 10 μm dengan fungsi serupa dengan makrofag yang bertugas melakukan fagositosis bakteri (Chung & Kocks, 2011; Nonaka *et al.*, 2013; Shiratsuchi *et al.*, 2012), virus (Zhu & Zhang, 2013) dan sel-sel yang mengalami apoptosis secara normal (Franc *et al.*, 1999; Nonaka *et al.*, 2017; Nonaka *et al.*, 2013) ataupun akibat terinfeksi oleh virus (Lamiabile *et al.*, 2016; Nainu *et al.*, 2015). Dengan menggunakan plasmatisit sebagai obyek penelitian, ilmuwan telah menemukan mekanisme pengenalan patogen oleh sistem imun alamiah pada tingkat seluler yang ternyata memiliki kemiripan yang sangat besar dengan mekanisme yang terjadi pada manusia (Buchon *et al.*, 2014; Gold & Brückner, 2015; Lemaitre & Hoffmann, 2007; Nainu *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2013). Selanjutnya, penelitian-penelitian terkait lamellosit dan sel kristal memberikan informasi terkait pertahanan alamiah terhadap infeksi parasit dan proses melanisasi (Lemaitre & Hoffmann, 2007). Pada level imunitas intrinsik, *Drosophila melanogaster* memiliki beberapa jalur sinyal sistem imun utama yang homolog dengan manusia seperti Toll dan Imd yang terhubung dengan faktor transkripsi *nuclear factor- κ B* (NF- κ B), JAK/STAT, apoptosis, autofagi, dan RNA interference (RNAi) (Buchon *et al.*, 2014; De Gregorio *et al.*, 2002; Karlikow *et al.*, 2014; McPhee & Baehrecke, 2009; Merklings & van Rij, 2013; Myllymäki *et al.*, 2014; Usmar *et al.*, 2017; Valanne *et al.*, 2011; Xu & Cherry, 2014; Zeidler *et al.*, 2000). Kesemuanya berhubungan dengan produksi sitokin tertentu untuk menangkalkan serangan patogen utamanya bakteri, jamur, dan virus.

Drosophila melanogaster dapat diinfeksi oleh patogen-patogen manusia (Panayidou *et al.*, 2014) dan telah digunakan untuk menguji efektivitas senyawa antibiotik seperti tetrasiklin, amoksisilin, linezolid, dan antibiotik lainnya (Apidianakis & Rahme, 2009; Ben-Ami *et al.*, 2013; Needham *et al.*, 2004). Dengan menggunakan metode yang sama, *Drosophila* kini telah dimanfaatkan sebagai

organisme model untuk menguji aktivitas antivirus senyawa yang dihasilkan dari tanaman (Ekowati *et al.*, 2017). Ke depannya, dengan tersedianya beragam mutan *Drosophila* yang memiliki sistem imun yang lemah atau bahkan tidak ada lagi, peluang untuk menguji aktivitas kandidat antimikroba pada organisme model imunodefisien (*immunodeficient model organism*) sangat memungkinkan untuk dilakukan secara cepat, mudah, dan ekonomis.

4. *Drosophila melanogaster* sebagai model penyakit kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia (Roth *et al.*, 2015) sehingga penemuan obat-obat baru yang lebih efektif menjadi salah satu daya tarik bagi peneliti di universitas dan perusahaan farmasi. Bukti-bukti terkini telah mengindikasikan bahwa lalat buah dapat digunakan sebagai model *in vitro* dan *in vivo* untuk mempelajari patogenesis penyakit kardiovaskular (Pandey & Nichols, 2011).

Lalat buah memiliki jantung, sering disebut sebagai *dorsal vessel*, yang terletak pada bagian bawah dari *dorsal epidermis* (Wolf & Rockman, 2011). Namun, perlu untuk dipahami bahwa *Drosophila* memiliki perbedaan yang cukup mencolok dengan manusia ditinjau dari sistem kardiovaskular. Tidak seperti manusia, *Drosophila* hanya memiliki satu ruang jantung (*cardiac chamber*) dan tidak memiliki arteri koroner maupun pembuluh darah sehingga diklasifikasikan sebagai organisme dengan sistem peredaran darah terbuka (Choma *et al.*, 2011; Wolf & Rockman, 2011). Dengan demikian, sebagian aspek dari penyakit kardiovaskular tidak dapat dipelajari menggunakan *Drosophila*.

Lalu, aspek kardiovaskuler apakah yang dapat dipelajari menggunakan organisme model lalat buah? Saat ini, peneliti telah menggunakan sel-sel *dorsal vessel* untuk mengamati perkembangan sel-sel jantung selama proses tumbuhkembang serta untuk mempelajari mekanisme aritmia dan kardiomiopati (Choma *et al.*, 2011; Ocorr *et al.*, 2014; Pandey & Nichols, 2011; Taghli-Lamalle *et al.*, 2016). Lebih lanjut, pengamatan tentang aspek-aspek fisiologis jantung pada *Drosophila* telah dipermudah dengan adanya publikasi berupa protokol teknik visualisasi, pembedahan, dan perekaman elektrofisiologi jantung larva yang kini

telah tersedia dalam bentuk video (Cooper *et al.*, 2009). Dengan menggunakan metode-metode tersebut, peneliti dapat mengevaluasi khasiat kandidat obat yang mempengaruhi fungsi jantung (Pandey & Nichols, 2011). Walaupun lalat buah memiliki perbedaan yang cukup besar dengan manusia ditinjau dari anatomi dan fisiologi sistem kardiovaskular, lalat buah tetap memiliki potensi yang besar untuk mempelajari mekanisme yang terlibat dalam sistem kardiovaskular pada tingkat seluler dan molekuler (Choma *et al.*, 2011). Apalagi saat ini perkembangan teknologi rekayasa genetika, termasuk *gene editing* menggunakan teknik CRISPR-Cas9, telah memudahkan peneliti dalam menyiapkan model mutan dan transgenik lalat buah (Bassett & Liu, 2014). Tidak mengherankan jika di masa depan, dengan bantuan teknik-teknik molekuler terbaru, metode *high-throughput screening* kandidat obat-obat kardiovaskular akan dilakukan menggunakan model penyakit kardiovaskular pada lalat buah.

5. *Drosophila melanogaster* sebagai model gangguan sindrom metabolik

Obesitas dan gangguan metabolik terkait seperti diabetes melitus masih merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia (Arroyo-Johnson & Mincey, 2016; Zheng *et al.*, 2017). Melihat tren ini, penemuan obat-obat baru yang lebih efektif sangat diperlukan. Penggunaan *Drosophila* sebagai organisme model diabetes melitus telah mulai dilakukan (Alfa & Kim, 2016; Graham & Pick, 2017). Perlu untuk dipahami bahwa *Drosophila* tidak memiliki organ pankreas seperti halnya yang dimiliki oleh manusia. Namun, *Drosophila* memiliki *insulin producing cells* (IPCs) yang secara fungsional memiliki kemiripan yang cukup besar dengan pankreas manusia (Alfa & Kim, 2016). Melalui IPCs, lalat menghasilkan molekul yang disebut *Drosophila insulin-like protein* (DILP) yang memiliki kerja serupa dengan insulin yang diproduksi oleh manusia (Alfa & Kim, 2016; Nässel *et al.*, 2013). Pemberian diet kaya glukosa maupun pengrusakan sel-sel penghasil DILP dapat menyebabkan peningkatan glukosa dan lipid dalam cairan tubuh (*hemolymph*), mengindikasikan bahwa *Drosophila* dapat mengalami gejala mirip diabetes sehingga sesuai digunakan untuk mempelajari patofisiologi diabetes dan penyakit terkait (Alfa & Kim, 2016;

Palanker Musselman *et al.*, 2011; Pandey & Nichols, 2011; Rulifson *et al.*, 2002).

Kekurangan DILP dapat menyebabkan pertumbuhan lalat buah menjadi terhambat dan disertai dengan fenotip berupa ukuran tubuh yang lebih kecil baik pada fase larva maupun dewasa (Kannan & Fridell, 2013; Ruaud & Thummel, 2008; Rulifson *et al.*, 2002). Penggunaan ukuran tubuh sebagai indikator dalam eksperimen skrining kandidat obat terkait penyakit metabolik merupakan hal yang cukup menarik untuk dilakukan (Pandey & Nichols, 2011). Selain itu, lalat buah memiliki reseptor yang homolog dengan reseptor sulfonilurea pada manusia. Seperti halnya pada manusia, reseptor tersebut berfungsi dalam pengaturan keseimbangan glukosa pada lalat. Dengan demikian, lalat buah berpotensi untuk digunakan sebagai model uji dalam *high throughput screening* untuk pencarian senyawa-senyawa obat baru dengan mekanisme kerja serupa Glibenklamid dan obat-obat dalam golongan sulfonilurea (Pandey & Nichols, 2011).

Drosophila melanogaster telah digunakan untuk mempelajari hubungan nutrisi dan obesitas (Musselman & Kühnlein, 2018). Untuk membuat model uji obesitas, serupa dengan manusia dan model uji lainnya, *Drosophila* diberikan diet dengan kandungan trigliserida yang tinggi. Pemberian pakan seperti ini akan membuat bobot *Drosophila* meningkat secara drastis dan menyebabkan penurunan pergerakan dan penurunan masa hidup (J. Hoffmann *et al.*, 2013). Secara eksperimental, pemberian pakan yang mengandung asam lemak jenuh (yang berasal dari minyak kelapa) pada *D. melanogaster* menunjukkan fenotip yang menyerupai sindrom metabolik. Menariknya, dengan menggunakan *Drosophila* sebagai model uji, peneliti menemukan bahwa status glukosa dipengaruhi oleh durasi pemberian pakan asam lemak jenuh. Pemberian pakan dalam waktu singkat menunjukkan penurunan level glukosa akibat peningkatan level DILP (melalui aktivasi jalur sinyal insulin yang lebih tinggi) pada *Drosophila*. Sebaliknya, pemberian pakan dalam waktu yang lama akan menginduksi peningkatan level glukosa dan penurunan respons insulin, seperti yang lazim ditemukan pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) (Birse *et al.*, 2010). Hingga saat ini, penggunaan model *Drosophila* dalam upaya penemuan obat baru terkait obesitas dan sindrom metabolik memberikan hasil yang cukup

menjanjikan (Men *et al.*, 2016; Pandey & Nichols, 2011; Smith *et al.*, 2014).

PROSPEK *Drosophila melanogaster* SEBAGAI ORGANISME MODEL DALAM PENEMUAN OBAT BARU

Saat ini, para peneliti di dunia telah menggunakan organisme model *D. melanogaster* sebagai platform *in vivo* untuk melakukan skrining kandidat obat secara paripurna pada satu hewan utuh (*whole animal*) (Pandey & Nichols, 2011). Dengan menggunakan organisme tersebut sebagai model penyakit pada manusia, informasi mengenai efek suatu obat dapat diobservasi secara menyeluruh dalam waktu yang lebih singkat dan menggunakan biaya yang relatif lebih murah. Kemampuan penggunaan *Drosophila* sebagai model uji dalam penemuan obat baru telah dibuktikan oleh keberhasilan grup Ross Cagan dalam menemukan Vandetanib (ZD6474). Obat ini berhasil diidentifikasi menggunakan model uji lalat buah (Vidal *et al.*, 2005) dan selanjutnya sejak tahun 2011 memperoleh persetujuan *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika untuk digunakan dalam pengobatan karsinoma tiroid medular.

Untuk menguji efek farmakologis kandidat obat baru, rute pemberian perlu untuk diperhitungkan. Adapun rute pemberian obat yang dapat digunakan dalam pengujian menggunakan lalat buah *D. melanogaster* sangat bergantung pada jenis fase hidup *Drosophila* yang digunakan. Misalnya, pada saat menggunakan embrio, peneliti memberikan senyawa uji menggunakan metode permeabilisasi sedangkan ketika menggunakan larva, senyawa kandidat obat dapat diberikan melalui pakan (terlarut dalam pakan padat untuk pemberian jangka panjang atau terdispersi pada pasta ragi untuk pemberian jangka pendek). Serupa dengan pengujian pada larva, senyawa uji juga dapat diberikan kepada lalat dewasa melalui pakan. Tapi, beberapa metode tambahan dapat pula digunakan pada lalat dewasa. Misalnya kandidat obat yang akan diuji dapat diberikan dalam bentuk uap (*vapor*), dicampur dengan pakan, atau diinjeksi ke dalam tubuh *D. melanogaster*. Selain itu, kertas penyaring (*filter paper*) yang telah dijenuhkan dengan obat (yang telah dilarutkan dalam glukosa) dapat pula diberikan selama waktu tertentu (Pandey & Nichols, 2011).

Hal lain yang sangat penting untuk dipertimbangkan dalam penelitian adalah pemilihan genotip organisme model yang tepat untuk eksperimen tertentu. Misalnya, kapan saat terbaik seorang peneliti di bidang penemuan obat harus menggunakan *D. melanogaster* galur murni/normal (*wildtype*), mutan, ataupun jenis transgenik. Keberhasilan untuk menentukan jenis genotip lalat yang digunakan akan memberikan kesan bahwa penelitian telah dilakukan secara ilmiah.

Sesuai dengan tujuan penulisan, artikel ini menitikberatkan pembahasannya pada potensi *D. melanogaster* sebagai organisme model karena kemiripannya yang cukup besar dengan manusia. Sejalan dengan pemikiran ini, sebuah publikasi yang berisi informasi mengenai daftar obat-obat yang menempati target/reseptor dan/atau memiliki mekanisme aksi yang serupa baik pada *Drosophila* maupun manusia telah diterbitkan oleh Fernández-Hernández *et al.* (2016). Literatur ini sangat bermanfaat untuk dibaca oleh para peneliti yang tertarik menggunakan *Drosophila* sebagai platform *in vivo* dalam skrining kandidat obat baru. Terlepas dari potensinya yang sangat besar, perlu untuk dipahami bahwa apapun organisme model yang digunakan dalam riset penemuan obat, tidak ada satupun yang betul-betul memberikan kemiripan mutlak dengan manusia. Berbagai proses pada tingkat sel seperti penggunaan glukosa untuk menghasilkan energi, aktivasi jalur sinyal (*signaling pathways*) via reseptor, mekanisme apoptosis, peran autofagi dalam kondisi mikronutrisi, aktivasi sistem imunitas alamiah (*innate immunity*), hingga mekanisme timbulnya penyakit terkait genetik, dapat dipelajari menggunakan *D. melanogaster* dan telah dibuktikan secara eksperimental terjadi pula pada manusia. Tetapi, perbedaan mendasar antara *D. melanogaster* dan manusia pada tingkat organ dan organisasi tubuh membatasi penggunaan organisme model ini dalam proses penemuan obat. Misalnya, ketiadaan pembuluh darah pada *D. melanogaster* menyulitkan penelitian untuk menyelidiki obat-obat baru yang memberikan efek hemostasis. Contoh lainnya, hingga saat ini *D. melanogaster* diketahui tidak memiliki sistem imun adaptif (berupa sel limfosit B dan T) sehingga obat-obat yang beraksi melalui aktivasi maupun de-aktivasi jalur sinyal pada kedua sel sistem imun adaptif tersebut tidak dapat dipelajari menggunakan organisme model *D. melanogaster*.

KESIMPULAN

Berbekal pengalaman penggunaan *Drosophila melanogaster* sebagai organisme model dalam penelitian genetika selama lebih dari 100 tahun, para peneliti mulai melirik *D. melanogaster* sebagai organisme model alternatif dalam pengujian aktivitas farmakologis kandidat obat secara cepat, murah, dan terukur. Ditunjang dengan ketersediaan berbagai teknik genetika dan kemudahan untuk memperoleh *Drosophila* genotip mutan serta transgenik, masa depan penggunaan lalat buah *D. melanogaster* dalam proses identifikasi, karakterisasi, dan pemetaan fungsi gen beserta jalur sinyal baru yang terkait dengan perkembangan penyakit (utamanya yang berkaitan dengan penyakit manusia) akan sangat menjanjikan. Tentunya, keberhasilan untuk mengintegrasikan penggunaan *Drosophila melanogaster* ke dalam proses pengujian kandidat obat pada tingkat pra-klinik akan memberikan perspektif baru dalam proses penemuan obat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Rudi Arfiansyah (Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin) yang telah membantu dalam penyiapan gambar yang digunakan dalam artikel ini. Penelitian yang dilaksanakan oleh grup FN dibiayai oleh Universitas Hasanuddin menggunakan skema biaya Benua Maritim Indonesia Spesifik (BMIS) dan World Class University (WCU)

DAFTAR PUSTAKA

- Adams, M. D., Celniker, S. E., Holt, R. A., Evans, C. A., Gocayne, J. D., Amanatides, P. G., *et al.* (2000). The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science*, 287(5461), 2185-2195. doi: 10.1126/science.287.5461.2185
- Alfa, R. W., & Kim, S. K. (2016). Using *Drosophila* to discover mechanisms underlying type 2 diabetes. *Dis Model Mech.*, 9(4), 365-376. doi: 10.1242/dmm.023887
- Apidianakis, Y., & Rahme, L. G. (2009). *Drosophila melanogaster* as a model host for studying *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Nat Protoc.*, 4(9), 1285-1294.
- Arroyo-Johnson, C., & Mincey, K. D. (2016). Obesity epidemiology worldwide. *Gastroenterol Clin North Am.*, 45(4), 571-579. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.012>
- Bassett, A. R., & Liu, J.-L. (2014). CRISPR/Cas9 and genome editing in *Drosophila*. *J Genet Genomics*, 41(1), 7-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2013.12.004>
- Bellen, H. J., Tong, C., & Tsuda, H. (2010). 100 years of *Drosophila* research and its impact on vertebrate neuroscience: a history lesson for the future. *Nat Rev Neurosci.*, 11, 514. doi: 10.1038/nrn2839
- Ben-Ami, R., Watson, C. C., Lewis, R. E., Albert, N. D., Arias, C. A., Raad, I. I., *et al.* (2013). *Drosophila melanogaster* as a model to explore the effects of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain type on virulence and response to linezolid treatment. *Microb Pathog.*, 55, 16-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2012.11.012>
- Bier, E. (2005). *Drosophila*, the golden bug, emerges as a tool for human genetics. *Nat Rev Genet.*, 6, 9. doi: 10.1038/nrg1503
- Birse, R. T., Choi, J., Reardon, K., Rodriguez, J., Graham, S., Diop, S., *et al.* (2010). High fat diet-induced obesity and heart dysfunction is regulated by the TOR pathway in *Drosophila*. *Cell Metab.*, 12(5), 533-544. doi: 10.1016/j.cmet.2010.09.014
- Bolon, B. (2004). Genetically engineered animals in drug discovery and development: A maturing resource for toxicologic research. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*, 95(4), 154-161. doi: [doi:10.1111/j.1742-7843.2004.pto950402.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2004.pto950402.x)
- Bonner, J. M., & Boulianne, G. L. (2011). *Drosophila* as a model to study age-related neurodegenerative disorders: Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.*, 46(5), 335-339. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.08.004>
- Brad, B., & Elizabeth, G. (2002). Use of genetically engineered mice in drug discovery and development: Wielding Occam's razor to prune the product portfolio. *Int J Toxicol.*, 21(1), 55-64. doi: 10.1080/10915810252826019

- Brandt, A., & Vilcinskas, A. (2013). The fruit fly *Drosophila melanogaster* as a model for aging research. In A. Vilcinskas (Ed.), *Yellow Biotechnology I: Insect Biotechnologie in Drug Discovery and Preclinical Research* (pp. 63-77). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Breyer, M. D., Look, A. T., & Cifra, A. (2015). From bench to patient: model systems in drug discovery. *Dis Model Mech.*, 8(10), 1171-1174. doi: 10.1242/dmm.023036
- Brumby, A. M., & Richardson, H. E. (2005). Using *Drosophila melanogaster* to map human cancer pathways. *Nat Rev Cancer*, 5, 626. doi: 10.1038/nrc1671
- Buchon, N., Silverman, N., & Cherry, S. (2014). Immunity in *Drosophila melanogaster* - from microbial recognition to whole-organism physiology. *Nat Rev Immunol.*, 14, 796. doi: 10.1038/nri3763
- Carroll, S. B. (1995). Homeotic genes and the evolution of arthropods and chordates. *Nature*, 376, 479. doi: 10.1038/376479a0
- Chien, S., Reiter, L. T., Bier, E., & Gribskov, M. (2002). Homophila: human disease gene cognates in *Drosophila*. *Nucleic Acid Res.*, 30(1), 149-151.
- Choma, M. A., Suter, M. J., Vakoc, B. J., Bouma, B. E., & Tearney, G. J. (2011). Physiological homology between *Drosophila melanogaster* and vertebrate cardiovascular systems. *Dis Model Mech.*, 4(3), 411-420. doi: 10.1242/dmm.005231
- Christofi, T., & Apidianakis, Y. (2013). *Drosophila* and the hallmarks of cancer. In A. Vilcinskas (Ed.), *Yellow Biotechnology I: Insect Biotechnologie in Drug Discovery and Preclinical Research* (pp. 79-110). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Christofori, G., & Semb, H. (1999). The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin as a tumour-suppressor gene. *Trend Biochem Sci.*, 24(2), 73-76. doi: 10.1016/S0968-0004(98)01343-7
- Chung, Y.-S. A., & Kocks, C. (2011). Recognition of pathogenic microbes by the *Drosophila* phagocytic pattern recognition receptor Eater. *J Biol Chem.*, 286(30), 26524-26532. doi: 10.1074/jbc.M110.214007
- Cooper, A. S., Rymond, K. E., Ward, M. A., Bocook, E. L., & Cooper, R. L. (2009). Monitoring heart function in larval *Drosophila melanogaster* for physiological studies. *J Vis Exp.*(33), 1596. doi: 10.3791/1596
- De Gregorio, E., Spellman, P. T., Tzou, P., Rubin, G. M., & Lemaitre, B. (2002). The Toll and Imd pathways are the major regulators of the immune response in *Drosophila*. *EMBO J.*, 21(11), 2568-2579. doi: 10.1093/emboj/21.11.2568
- Dubnau, J., & Tully, T. (1998). Gene discovery in *Drosophila*: New insights for learning and memory. *Annu Rev Neurosci.*, 21(1), 407-444. doi: 10.1146/annurev.neuro.21.1.407
- Ekowati, H., Arai, J., Damana Putri, A. S., Nainu, F., Shiratsuchi, A., & Nakanishi, Y. (2017). Protective effects of *Phaseolus vulgaris* lectin against viral infection in *Drosophila*. *Drug Discov Ther.*, 11(6), 329-335. doi: 10.5582/ddt.2017.01071
- Elrod-Erickson, M., Mishra, S., & Schneider, D. Interactions between the cellular and humoral immune responses in *Drosophila*. *Curr Biol.*, 10(13), 781-784. doi: 10.1016/S0960-9822(00)00569-8
- Fernández-Hernández, I., Scheenaard, E., Pollarolo, G., & Gonzalez, C. (2016). The translational relevance of *Drosophila* in drug discovery. *EMBO rep.*, 17(4), 471-472. doi: 10.15252/embr.201642080
- Franc, N. C., Heitzler, P., Alan B., R., Ezekowitz, & White, K. (1999). Requirement for Croquemort in phagocytosis of apoptotic cells in *Drosophila*. *Science*, 284(5422), 1991-1994. doi: 10.1126/science.284.5422.1991
- Giacomotto, J., & Ségalat, L. (2010). High-throughput screening and small animal models, where are we? *Br J Pharmacol.*, 160(2), 204-216. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00725.x
- Gibson, G., & Muse, S. (2009). *A primer of genome science* (3rd ed.). New York: Oxford University Press Inc.
- Gold, K. S., & Brückner, K. (2015). Macrophages and cellular immunity in *Drosophila melanogaster*. *Sem Immunol.*, 27(6), 357-368. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.010
- Gonzalez, C. (2013). *Drosophila melanogaster*: a model and a tool to investigate malignancy and identify new therapeutics. *Nat Rev Cancer*, 13, 172. doi: 10.1038/nrc3461

- Graham, P., & Pick, L. (2017). *Drosophila* as a model for diabetes and diseases of insulin resistance. *Curr Top Dev Biol.*, 121, 397-419. doi: 10.1016/bs.ctdb.2016.07.011
- Hales, K. G., Korey, C. A., Larracuente, A. M., & Roberts, D. M. (2015). Genetics on the fly: A primer on the *Drosophila* model system. *Genetics*, 201(3), 815-842. doi: 10.1534/genetics.115.183392
- He, Y., & Jasper, H. (2014). Studying aging in *Drosophila*. *Methods*, 68(1), 129-133. doi: 10.1016/j.ymeth.2014.04.008
- Hoffmann, J., Romey, R., Fink, C., & Roeder, T. (2013). *Drosophila* as a model to study metabolic disorders. In A. Vilcinskis (Ed.), *Yellow Biotechnology I: Insect Biotechnologie in Drug Discovery and Preclinical Research* (pp. 41-61). Berlin, Heidelberg: Springer
- Hoffmann, J. A. (2003). The immune response of *Drosophila*. *Nature*, 426, 33. doi: 10.1038/nature02021
- Imler, J.-L. (2014). Overview of *Drosophila* immunity: A historical perspective. *Dev Comp Immunol.*, 42(1), 3-15. doi: https://doi.org/10.1016/j.dci.2013.08.018
- Kannan, K., & Fridell, Y.-W. (2013). Functional implications of *Drosophila* insulin-like peptides in metabolism, aging, and dietary restriction. *Front Physiol.*, 4(288). doi: 10.3389/fphys.2013.00288
- Karlikow, M., Goic, B., & Saleh, M.-C. (2014). RNAi and antiviral defense in *Drosophila*: Setting up a systemic immune response. *Dev Comp Immunol.*, 42(1), 85-92. doi: https://doi.org/10.1016/j.dci.2013.05.004
- Konopka, R. J., & Benzer, S. (1971). Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci.*, 68(9), 2112-2116. doi: 10.1073/pnas.68.9.2112
- Kumar, J. P. (2012). Building an ommatidium one cell at a time. *Dev Dyn.*, 241(1), 136-149. doi: 10.1002/dvdy.23707
- Lamiabile, O., Arnold, J., de Faria, I. J. d. S., Olmo, R. P., Bergami, F., Meignin, C., et al. (2016). Analysis of the contribution of hemocytes and autophagy to *Drosophila* antiviral immunity. *J Virol.*, 90(11), 5415-5426. doi: 10.1128/JVI.00238-16
- Lemaitre, B., & Hoffmann, J. (2007). The host defense of *Drosophila melanogaster*. *Annu Rev Immunol.*, 25(1), 697-743. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141615
- Lemaitre, B., Nicolas, E., Michaut, L., Reichhart, J.-M., & Hoffmann, J. A. (1996). The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*, 86(6), 973-983. doi: https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80172-5
- Li, H., & Garza, D. (2004). *Drosophila* as a tool for drug discovery. In P. M. Carroll & K. Fitzgerald (Eds.), *Model Organisms in Drug Discovery* (pp. 81-117): Wiley.
- Mackay, T. F. C. (2010). Mutations and quantitative genetic variation: lessons from *Drosophila*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 365(1544), 1229-1239. doi: 10.1098/rstb.2009.0315
- Markow, T. A. (2015). The secret lives of *Drosophila* flies. *eLife*, 4, e06793. doi: 10.7554/eLife.06793
- Marygold, S. J., Crosby, M. A., & Goodman, J. L. (2016). Using FlyBase, a database of *Drosophila* genes and genomes. In C. Dahmann (Ed.), *Drosophila: Methods and Protocols* (pp. 1-31). New York, NY: Springer New York.
- Matthews, K. A., Kaufman, T. C., & Gelbart, W. M. (2005). Research resources for *Drosophila*: the expanding universe. *Nat Rev Genet.*, 6, 179. doi: 10.1038/nrg1554
- McGonigle, P., & Ruggeri, B. (2014). Animal models of human disease: Challenges in enabling translation. *Biochem Pharmacol.*, 87(1), 162-171. doi: https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.08.006
- McPhee, C. K., & Baehrecke, E. H. (2009). Autophagy in *Drosophila melanogaster*. *Biochim Biophys Acta*, 1793(9), 1452-1460. doi: https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2009.02.009
- Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P., & Janeway Jr, C. A. (1997). A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 388, 394. doi: 10.1038/41131
- Meier, P., Finch, A., & Evan, G. (2000). Apoptosis in development. *Nature*, 407, 796. doi: 10.1038/35037734

- Men, T. T., Thanh, D. N. V., Yamaguchi, M., Suzuki, T., Hattori, G., Arii, M., *et al.* (2016). A *Drosophila* model for screening antiobesity agents. *BioMed Res Int.*, 2016, 10. doi: 10.1155/2016/6293163
- Merkling, S. H., & van Rij, R. P. (2013). Beyond RNAi: Antiviral defense strategies in *Drosophila* and mosquito. *J Insect Physiol.*, 59(2), 159-170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2012.07.004>
- Miles, W. O., Dyson, N. J., & Walker, J. A. (2011). Modeling tumor invasion and metastasis in *Drosophila*. *Dis Model Mech.*, 4(6), 753-761. doi: 10.1242/dmm.006908
- Musselman, L. P., & Kühnlein, R. P. (2018). *Drosophila* as a model to study obesity and metabolic disease. *J Exp Biol.*, 221(Suppl 1). doi: 10.1242/jeb.163881
- Myllymäki, H., Valanne, S., & Rämet, M. (2014). The *Drosophila* Imd signaling pathway. *J Immunol.*, 192(8), 3455-3462. doi: 10.4049/jimmunol.1303309
- Nainu, F., Shiratsuchi, A., & Nakanishi, Y. (2017). Induction of apoptosis and subsequent phagocytosis of virus-infected cells as an antiviral mechanism. *Front Immunol.*, 8(1220). doi: 10.3389/fimmu.2017.01220
- Nainu, F., Tanaka, Y., Shiratsuchi, A., & Nakanishi, Y. (2015). Protection of insects against viral infection by apoptosis-dependent phagocytosis. *J Immunol.*, 195(12), 5696-5706. doi: 10.4049/jimmunol.1500613
- Nakanishi, Y., Nagaosa, K., & Shiratsuchi, A. (2011). Phagocytic removal of cells that have become unwanted: Implications for animal development and tissue homeostasis. *Dev Growth Differ.*, 53(2), 149-160. doi: 10.1111/j.1440-169X.2010.01224.x
- Nässel, D. R., Kubrak, O. I., Liu, Y., Luo, J., & Lushchak, O. V. (2013). Factors that regulate insulin producing cells and their output in *Drosophila*. *Front Physiol.*, 4, 252. doi: 10.3389/fphys.2013.00252
- Needham, A. J., Kibart, M., Crossley, H., Ingham, P. W., & Foster, S. J. (2004). *Drosophila melanogaster* as a model host for *Staphylococcus aureus* infection. *Microbiol.*, 150(7), 2347-2355. doi: 10.1099/mic.0.27116-0
- Nonaka, S., Ando, Y., Kanetani, T., Hoshi, C., Nakai, Y., Nainu, F., *et al.* (2017). Signaling pathway for phagocyte priming upon encounter with apoptotic cells. *J Biol Chem.* doi: 10.1074/jbc.M116.769745
- Nonaka, S., Nagaosa, K., Mori, T., Shiratsuchi, A., & Nakanishi, Y. (2013). Integrin α PS3/ β v-mediated phagocytosis of apoptotic cells and bacteria in *Drosophila*. *J Biol Chem.*, 288(15), 10374-10380. doi: 10.1074/jbc.M113.451427
- Ocorr, K., Vogler, G., & Bodmer, R. (2014). Methods to assess *Drosophila* heart development, function and aging. *Methods*, 68(1), 265-272. doi: 10.1016/j.ymeth.2014.03.031
- Olivier, J. P., Raabe, T., Henkemeyer, M., Dickson, B., Mbamalu, G., Margolis, B., *et al.* (1993). A *Drosophila* SH2-SH3 adaptor protein implicated in coupling the sevenless tyrosine kinase to an activator of Ras guanine nucleotide exchange, Sos. *Cell*, 73(1), 179-191. doi: 10.1016/0092-8674(93)90170-U
- Palanker Musselman, L., Fink, J. L., Narzinski, K., Ramachandran, P. V., Sukumar Hathiramani, S., Cagan, R. L., *et al.* (2011). A high-sugar diet produces obesity and insulin resistance in wild-type *Drosophila*. *Dis Model Mech.*, 4(6), 842-849. doi: 10.1242/dmm.007948
- Panayidou, S., Ioannidou, E., & Apidianakis, Y. (2014). Human pathogenic bacteria, fungi, and viruses in *Drosophila*: Disease modeling, lessons, and shortcomings. *Virulence*, 5(2), 253-269. doi: 10.4161/viru.27524
- Panchal, K., & Tiwari, A. K. (2017). *Drosophila melanogaster* “a potential model organism” for identification of pharmacological properties of plants/plant-derived components. *Biomed Pharmacother.*, 89, 1331-1345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.001>
- Pandey, U. B., & Nichols, C. D. (2011). Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. *Pharmacol.*

- Rev., 63(2), 411-436. doi: 10.1124/pr.110.003293
- Parsons, B., & Foley, E. (2016). Cellular immune defenses of *Drosophila melanogaster*. *Dev Comp Immunol.*, 58, 95-101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dci.2015.12.019>
- Patel, S., & Prokop, A. (2017). The Manchester Fly Facility: Implementing an objective-driven long-term science communication initiative. *Semin Cell Dev Biol.*, 70, 38-48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.06.004>
- Pearson, J. C., Lemons, D., & McGinnis, W. (2005). Modulating Hox gene functions during animal body patterning. *Nat Rev Genet.*, 6, 893. doi: 10.1038/nrg1726
- Rajan, A., & Perrimon, N. (2013). Of flies and men: insights on organismal metabolism from fruit flies. *BMC Biol.*, 11, 38-38. doi: 10.1186/1741-7007-11-38
- Reaume, C. J., & Sokolowski, M. B. (2006). The nature of *Drosophila melanogaster*. *Curr Biol.*, 16(16), R623-R628. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.07.042>
- Reiter, L. T. (2005). *Drosophila* as a model for human diseases *eLS* (Vol. 1): Wiley-Blackwell.
- Reiter, L. T., Potocki, L., Chien, S., Gribskov, M., & Bier, E. (2001). A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*. *Genome Res.*, 11(6), 1114-1125. doi: 10.1101/gr.169101
- Rieder, L. E., & Larschan, E. N. (2014). Wisdom from the Fly. *Trend Genet.*, 30(11), 479-481. doi: 10.1016/j.tig.2014.08.003
- Roth, G. A., Huffman, M. D., Moran, A. E., Feigin, V., Mensah, G. A., Naghavi, M., *et al.* (2015). Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*, 132(17), 1667-1678. doi: 10.1161/circulationaha.114.008720
- Royet, J., Meister, M., & Ferrandon, D. (2003). Humoral and cellular responses in *Drosophila* innate immunity. In R. A. B. Ezekowitz & J. A. Hoffmann (Eds.), *Innate Immunity* (pp. 137-153). Totowa, NJ: Humana Press.
- Ruaud, A.-F., & Thummel, C. S. (2008). Serotonin and insulin signaling team up to control growth in *Drosophila*. *Genes Dev.*, 22(14), 1851-1855. doi: 10.1101/gad.1700708
- Rudrapatna, V. A., Cagan, R. L., & Das, T. K. (2012). *Drosophila* cancer models. *Dev Dyn.*, 241(1), 107-118. doi: 10.1002/dvdy.22771
- Ruggeri, B. A., Camp, F., & Miknyoczki, S. (2014). Animal models of disease: Pre-clinical animal models of cancer and their applications and utility in drug discovery. *Biochem Pharmacol.*, 87(1), 150-161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.06.020>
- Rulifson, E. J., Kim, S. K., & Nusse, R. (2002). Ablation of insulin-producing neurons in flies: Growth and diabetic phenotypes. *Science*, 296(5570), 1118-1120. doi: 10.1126/science.1070058
- Shaw, R. J., & Cantley, L. C. (2006). Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature*, 441, 424. doi: 10.1038/nature04869
- Shiratsuchi, A., Mori, T., Sakurai, K., Nagaosa, K., Sekimizu, K., Lee, B. L., *et al.* (2012). Independent recognition of *Staphylococcus aureus* by two receptors for phagocytosis in *Drosophila*. *J Biol Chem.*, 287(26), 21663-21672. doi: 10.1074/jbc.M111.333807
- Simon, M. A., Bowtell, D. D. L., Dodson, G. S., Laverty, T. R., & Rubin, G. M. (1991). Ras1 and a putative guanine nucleotide exchange factor perform crucial steps in signaling by the sevenless protein tyrosine kinase. *Cell*, 67(4), 701-716. doi: 10.1016/0092-8674(91)90065-7
- Smith, W. W., Thomas, J., Liu, J., Li, T., & Moran, T. H. (2014). From fat fruitfly to human obesity. *Physiol Behav.*, 0, 15-21. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.01.017
- Snaith, M. R., & Törnell, J. (2002). The use of transgenic systems in pharmaceutical research. *Brief Funct Genomics*, 1(2), 119-130. doi: 10.1093/bfpg/1.2.119
- Sonoshita, M., & Cagan, R. L. (2017). Modeling human cancers in *Drosophila*. In L. Pick (Ed.), *Current Topics in Developmental Biology* (Vol. 121, pp. 287-309): Academic Press.
- Strange, K. (2016). Drug discovery in fish, flies, and worms. *ILAR J.*, 57(2), 133-143. doi: 10.1093/ilar/ilw034

- Sun, Y., Yolitz, J., Wang, C., Spangler, E., Zhan, M., & Zou, S. (2013). Aging studies in *Drosophila Melanogaster*. In T. O. Tollefsbol (Ed.), *Biological Aging: Methods and Protocols* (pp. 77-93). Totowa, NJ: Humana Press.
- Taghli-Lamallem, O., Plantié, E., & Jagla, K. (2016). *Drosophila* in the heart of understanding cardiac diseases: Modeling channelopathies and cardiomyopathies in the fruitfly. *J Cardiovasc Dev Dis.*, 3(1), 7.
- Ugur, B., Chen, K., & Bellen, H. J. (2016). *Drosophila* tools and assays for the study of human diseases. *Dis Model Mech.*, 9(3), 235-244. doi: 10.1242/dmm.023762
- Usmar, U., Arfiansyah, R., & Nainu, F. (2017). Sensor asam nukleat sebagai aktivator imunitas intrinsik terhadap patogen intraseluler. *Galenika Journal of Pharmacy*, 3(2), 174-190.
- Valanne, S., Wang, J.-H., & Rämet, M. (2011). The *Drosophila* Toll signaling pathway. *J Immunol.*, 186(2), 649-656. doi: 10.4049/jimmunol.1002302
- Venken, K. J. T., & Bellen, H. J. (2007). Transgenesis upgrades for *Drosophila melanogaster*. *Development*, 134(20), 3571-3584. doi: 10.1242/dev.005686
- Vidal, M., Wells, S., Ryan, A., & Cagan, R. (2005). ZD6474 suppresses oncogenic RET isoforms in a *Drosophila* model for type 2 multiple endocrine neoplasia syndromes and papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.*, 65(9), 3538-3541. doi: 10.1158/0008-5472.can-04-4561
- Vogel, H. G., & Vogel, W. H. (2013). *Drug discovery and evaluation: Pharmacological assays*: Springer Berlin Heidelberg.
- Wang, L., Kounatidis, I., & Ligoxygakis, P. (2013). *Drosophila* as a model to study the role of blood cells in inflammation, innate immunity and cancer. *Front Cell Infect Microbiol.*, 3, 113. doi: 10.3389/fcimb.2013.00113
- Wangler, M. F., & Bellen, H. J. (2017). *In vivo* animal modeling: *Drosophila* In F. Y. L. Saldanha & M. Jalali (Eds.), *Basic Science Methods for Clinical Researchers* (pp. 211-234). Boston: Academic Press.
- Wangler, M. F., Yamamoto, S., & Bellen, H. J. (2015). Fruit flies in biomedical research. *Genetics*, 199(3), 639-653. doi: 10.1534/genetics.114.171785
- Willoughby, L. F., Schlosser, T., Manning, S. A., Parisot, J. P., Street, I. P., Richardson, H. E., et al. (2013). An *in vivo* large-scale chemical screening platform using *Drosophila* for anti-cancer drug discovery. *Dis Model Mech.*, 6(2), 521-529. doi: 10.1242/dmm.009985
- Wolf, M. J., & Rockman, H. A. (2011). *Drosophila*, genetic screens, and cardiac function. *Circ Res.*, 109(7), 794-806. doi: 10.1161/circresaha.111.244897
- Xu, J., & Cherry, S. (2014). Viruses and antiviral immunity in *Drosophila*. *Dev Comp Immunol.*, 42(1), 10.1016/j.dci.2013.1005.1002. doi: 10.1016/j.dci.2013.05.002
- Yamamoto, S., Jaiswal, M., Charng, W.-L., Gambin, T., Karaca, E., Mirzaa, G., et al. (2014). A *Drosophila* genetic resource of mutants to study mechanisms underlying human genetic diseases. *Cell*, 159(1), 200-214. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.002
- Zeidler, M. P., Bach, E. A., & Perrimon, N. (2000). The roles of the *Drosophila* JAK/STAT pathway. *Oncogene*, 19, 2598. doi: 10.1038/sj.onc.1203482
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2017). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.*, 14, 88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151
- Zhu, F., & Zhang, X. (2013). The Wnt signaling pathway is involved in the regulation of phagocytosis of virus in *Drosophila*. *Sci Rep.*, 3, 2069. doi: 10.1038/srep02069
- Zuberi, A., & Lutz, C. (2016). Mouse models for drug discovery: Can new tools and technology improve translational power? *ILAR J.*, 57(2), 178-185. doi: 10.1093/ilar/ilw021